

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ЦИТОФЛАВИНОМ

И. В. Заднипрный, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева¹

Целью исследования явилось изучение влияния цитофлавина на морфологические особенности сократительных кардиомиоцитов самок крыс, перенесших беременность, а также их потомства в условиях гемической гипоксии, индуцированной нитритом натрия (NaNO_2). Эксперимент выполнен на 28 трехмесячных самках белых крыс линии Вистар и их 24 семидневных крысят. На протяжении всей беременности и в течение 7 дней периода молочного вскармливания всем самкам ежедневно внутрибрюшинно вводили нитрит натрия (NaNO_2) в дозе 5 мг/100 г массы тела. Самкам второй опытной группы дополнительно внутрибрюшинно вводили цитофлавин из расчета 0,5 мл/100 г массы тела животного. Выявлено, что гемическая гипоксия оказывает выраженное патогенное действие на сократительные кардиомиоциты и сосуды гемомикроциркуляторного русла, которое проявляется в виде гипоксических и ишемических повреждений, сопровождающихся нарушением целостности клеточных и митохондриальных мембран. Гистологическое и морфометрическое изучение миокарда животных первой опытной группы выявило достоверное уменьшение длины и площади кардиомиоцитов соответственно на 16,9 и 36,04 % ($p \leq 0,05$), в то время как во второй группе животных, получавших цитофлавин, эти изменения носили менее выраженный характер, уменьшение длины и площади, в среднем, происходило на 8,2 и 18,6 %, соответственно ($p \leq 0,05$). Применение цитофлавина позволяет снизить степень повреждения кардиомиоцитов у самок после гестации и новорожденных крысят, по-видимому, за счет его антиоксидантных и мембранопротекторных свойств.

Ключевые слова: миокард; гемическая гипоксия; митохондрии; цитофлавин; крысы; беременность; новорожденные крысята.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия различного генеза и коррекция ее последствий по-прежнему остается одной из актуальных проблем медицины. В настоящее время гипоксия рассматривается как “ишемическая недостаточность” или “гипооксобиоз”, то есть состояние, когда потребность клеток в энергии не соответствует возможности генерации ее окислительным путем [2, 3]. По своей сущности изменения в миокарде при гипоксии обусловлены нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Развитие миокардиальной гипоксии, прежде всего, отражается на метаболизме кардиомиоцитов в виде повреждения структуры клеточных мембран и, как следствие, нарушения функционирования митохондрий [3, 4, 10].

Известно, что метаболические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией, являются важным патогенетическим аспектом развития кардиомиопатии [9]. Однако стадия декомпенсации при кардиомиопатиях, сопровождаемая выраженными ишемическими изменениями в миокарде, недостаточностью кровообращения, сопряжена именно с вторичной ми-

тохондриальной недостаточностью гипоксического генеза [12].

Вторичная митохондриальная дисфункция может являться следствием перенесенной антенатальной гипоксии, развивающейся под действием экзогенных и эндогенных факторов, в том числе таких, как анемии и интоксикации беременных, что, в свою очередь, служит источником многих хронических, инвалидизирующих или фатальных состояний новорожденных [1, 8, 10]. Ранняя диагностика и своевременная коррекция подобных патологических изменений может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей более старшего возраста и взрослых [5, 12].

Очевидно, что митохондриальная дисфункция как патобиохимический механизм дегенеративных расстройств широкого спектра требует проведения комплексной коррекции, одним из направлений которой является применение кардиопротекторов [5]. В настоящее время особый интерес представляет внедрение в клиническую практику препаратов — производных янтарной кислоты, улучшающих тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях и практически не обладающих токсическим и тератогенным эффектами. Таким препаратом является цитофлавин (ООО “НТФФ ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург), метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность которого

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ “Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского”, Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

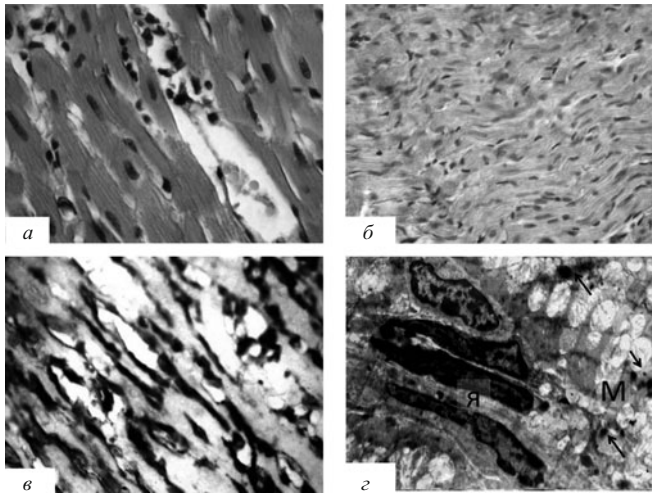


Рис. 1. Влияние гемической гипоксии на миокард самок крыс без коррекции:

а) признаки отека мышечной ткани — пространства между отдельными клетками расширены, скопление лейкоцитов вокруг некротизированных клеток и периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$;
 б) умеренная фуксинофилия кардиомиоцитов. Окраска ГОПФ-методом, $\times 400$;
 в) выраженная экспрессия виментина в интерстициальном пространстве. Иммунопозитивное окрашивание *En vision*, $\times 1000$;
 з) маргинизация хроматина по краю нуклеолеммы, формирование остроконечных инвагинатов ядра (Я), лизис митохондриальных крист (М), проникновение лантана в митохондриальный матрикс (стрелка). ТЭМ, $\times 12000$.

обусловлены взаимодополняющим действием важнейших компонентов цикла Кребса: янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина [7, 11].

Целью исследования явилось изучение влияния цитофлавина на морфологические особенности сократительных кардиомиоцитов самок крыс после гестации и новорожденных крысят в условиях гемической гипоксии, индуцированной нитритом натрия (NaNO_2).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнен на 28 трехмесячных самках белых крыс линии Вистар массой 180 – 200 г и их потомстве (24 семидневных крысятах массой 3,5 – 8 г), содержащихся в стандартных условиях вивария в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г.), которые разделены на 2 опытные группы по 11 самок в каждой.

На протяжении всей беременности и в течение первых 7 дней периода молочного вскармливания всем самкам ежедневно внутрибрюшинно вводили нитрит натрия (NaNO_2 , ООО “Химиндустрия”, Киев) в дозе 5 мг/100 г массы тела (доза, вызывающая гемическую (анемическую) гипоксию средней тяжести), который растворяли в бидистиллированной воде для получения 0,25 % раствора [6].

Самкам первой опытной группы, а также их потомству (11 крысятам) коррекция не проводилась. Самкам

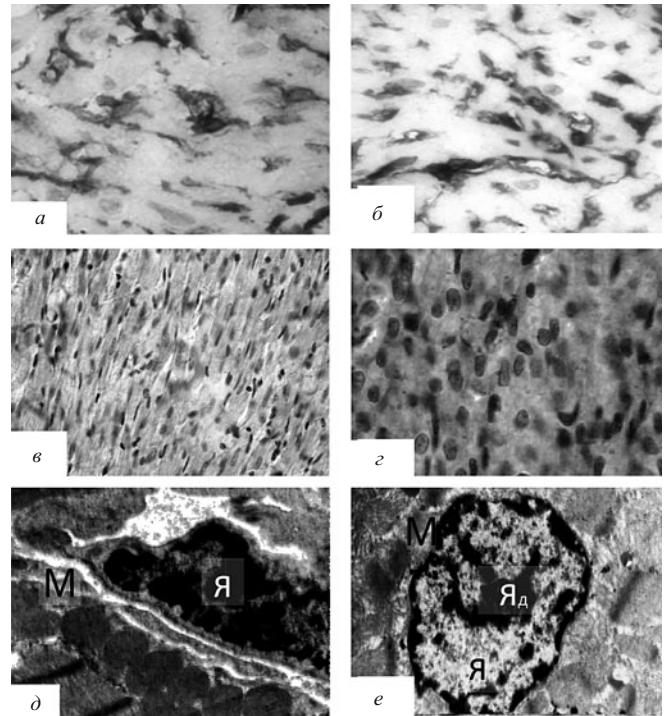


Рис. 2. Морфологические изменения миокарда самок (а, в, д) и новорожденных крысят (б, з, е) при введении кардиопротектора:

а, б) экспрессия виментина в интерстициальном пространстве. Иммунопозитивное окрашивание *En vision*, $\times 1000$;
 в, з) умеренная и слабая фуксинофилия цитоплазмы кардиомиоцитов. Окраска ГОПФ-методом, $\times 400$;
 д, е) сохранение неравномерной конденсации хроматина, наличие ядрышка (Яд), появление гетерогенных митохондрий с плотно упакованными митохондриальными кристами (М). ТЭМ, $\times 16000, 20000$.

второй группы после введения нитрита натрия внутрибрюшинно вводили цитофлавин (ООО “НТФФ ПОЛИСАН”) из расчета 0,5 мл/100 г массы тела животного. Их потомству (13 крысятам) препарат не вводили, поскольку предполагалось, что цитофлавин проникал в их организм трансплацентарно или через грудное молоко. Контрольную группу составили 6 интактных половозрелых самок крыс в постгестационном периоде.

На 7 сут после рождения (окончание периода новорожденности) под эфирным наркозом после проведения торако- и перикардиотомии сердце у самок, перенесших беременность, а также их потомства, извлекалось и сразу же помещалось в кардиоплегический раствор (0,9 % КСl при температуре 0 °С), чем достигалась остановка сердца в диастоле. Разрез сердца для забора материала из левого желудочка проводился с учетом расположения магистральных путей проводящей системы. Полученные срезы миокарда окрашивались гематоксилином и эозином, также ГОПФ-методом (гематоксилин-основной фуксин-пикриновая кислота) с целью выявления очагов ишемического повреждения, а также применялся иммуногистохимический метод выявления белка соединительной ткани виментина (клон V9, Dako) двойным пероксидаза-антипероксидазным методом. Иммуногистохимиче-

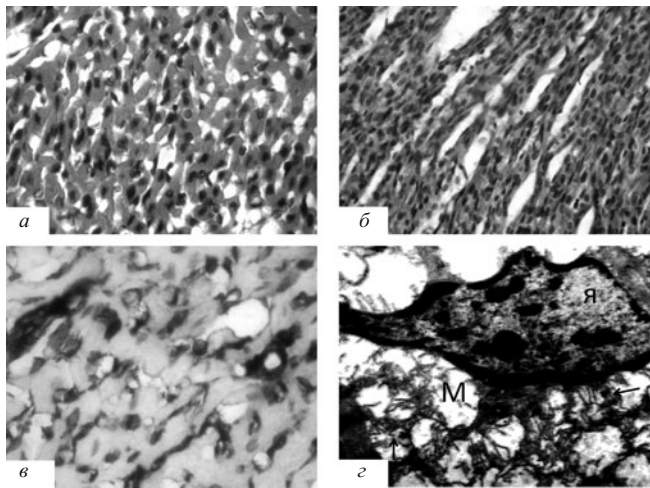


Рис. 3. Изменения миокарда новорожденных крысят в условиях перинатальной гемической гипоксии:

а) миокард имеет “ячеистый” вид за счет выраженного отека и гибели кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$;
 б) выраженная фуксинофилия цитоплазмы кардиомиоцитов в сочетании с резким интерстициальным отеком. Окраска ГОФП-методом, $\times 400$;
 в) выраженная экспрессия виментина в интерстициальном пространстве. Иммунопозитивное окрашивание *En vision*, $\times 1000$;
 г) неравномерная конденсация хроматина, формирование остроконечных инвагинатов ядра (Я), появление “гигантских” митохондрий, деструкция митохондриальных крист (М), проникновение лантана в митохондриальный матрикс (стрелки). ТЭМ, $\times 15000$.

ские реакции проводили с использованием иммуногистостейнера “DakoAutostainer” (“Dako Cytomation”, Дания).

Подготовка материала для ультрамикроскопического исследования проводилась по стандартной методике [3]. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме УМТП-7 (Украина), которые окрашивали толуидиновым синим, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Для определения проницаемости клеточных мембран применялась методика контрастирования гидроксидом лантана по Овертону [10].

Просмотр и фотографирование выполняли на световом Olympus CX-1 (Япония) и электронном ПЭМ-125 Selmi (Украина) микроскопах при ускоряющем напряжении 125 кВ. Морфометрические измерения производили при увеличении $\times 400$ с помощью лицензионной программы Image J.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 с вычислением *t*-критерия Стьюдента с определением вероятности различия “*p*” по таблице Фишера – Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое и морфометрическое изучение миокарда самок первой опытной группы выявило общетоксическое действие нитрита натрия: отмечалось достоверное уменьшение длины и площади кардиомиоцитов соответственно на 16,9 и 36,04 % ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало об их гипоксическом и ишемическом повреждении (таблица), в то время как во второй группе животных, получавших цитофлавин, эти изменения носили менее выраженный характер — на 8,2 и 18,6 % соответственно ($p \leq 0,05$), что можно отнести к кардиопротекторному эффекту действия препарата.

Контуры сократительных кардиомиоцитов у самок крыс без коррекции были нечеткими, цитоплазма неравномерно окрашена, зернистая, что, вероятно, можно расценивать как признак гидропической дистрофии. Поперечная исчерченность миофибрилл была нечетко выражена, местами исчезала, что подтверждало их лизис, между кардиомиоцитами обнаруживались участки круглоклеточной инфильтрации (рис. 1, а). Выявленные изменения ядер кардиомиоцитов (неравномерное окрашивание, полиморфизм) отражали снижение процессов транскрипции, следствием чего явилось уменьшение плотности миофибрилл и развитие других дистрофических изменений. Смещение ядер к периферии клеток свидетельствовало о развитии внутриклеточного отека. Гемодинамические нарушения, индуцированные также дисбалансом NO, проявлялись в виде периваскулярного отека, явлений сладжа, полнокровия, запустевания и спазма артериол.

При изучении срезов миокарда, окрашенных по ГОФП-методу, в кардиомиоцитах самок крыс первой опытной группы отмечались признаки выраженного интерстициального отека и ишемического повреждения, проявлявшегося диффузно-расположенным фуксинофильным субстратом в цитоплазме кардиомиоцитов. Это может быть обусловлено декомпозицией липопротеидных комплексов клеточных мембран вслед-

Влияние нитрита натрия и цитофлавина на морфометрические показатели миокарда самок крыс ($X \pm S_x$)

Показатель	Интактные животные $n = 6$	Первая группа $n = 11$	Вторая группа $n = 11$
Длина кардиомиоцитов, мкм	73,11 \pm 3,87	60,71 \pm 2,82*	67,11 \pm 3,14**
Площадь кардиомиоцитов, мкм ²	616,38 \pm 40,33	394,21 \pm 20,85*	501,55 \pm 7,13***
Площадь цитоплазмы кардиомиоцитов, мкм ²	591,41 \pm 42,42	356,48 \pm 27,63*	476,12 \pm 16,25**
Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм	5,31 \pm 0,41	5,67 \pm 0,26	5,39 \pm 0,19
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	24,71 \pm 2,19	26,79 \pm 3,05	25,11 \pm 0,08

* $p \leq 0,05$ по сравнению с животными контрольной (интактной) группы;

** $p \leq 0,05$ по сравнению с животными первой группы.

ствии цитотоксического действия гемической гипоксии, что реализуется за счет образования свободных радикалов — супероксидов, разрушающих, в первую очередь, мембранные фосфолипиды (рис. 1, б). Следствием длительного гипоксического воздействия явилось появление утолщенных интерстициальных виментиновых волокон, не связанных с сосудами, усиление процессов фиброгенеза в миокарде, в результате которого происходит замещение погибших кардиомиоцитов соединительной тканью и прогрессирующая дистрофия оставшихся кардиомиоцитов, что, в свою очередь, ведет к патологическому ремоделированию миокарда (рис. 1, в).

При исследовании ультраструктуры кардиомиоцитов самок крыс без медикаментозной коррекции отмечались как гипоксические, так и ишемические повреждения. В сократительных кардиомиоцитах наблюдалось снижение количества гранул гликогена, усиление перехода эухроматина в гетерохроматин, значительное просветление нуклеоплазмы, очаговый и тотальный лизис митохондриальных крист, появление остроконечных инвагинатов кариолеммы, что является патогномичным признаком развития выраженного внутриклеточного отека. Расширение цистерн саркоплазматической сети, литические повреждения митохондрий, сопровождающиеся накоплением в них электронноплотных включений, явились следствием необратимых нарушений проницаемости сарколеммы, что также подтверждалось проникновением частиц коллоидного лантана через сарколемму и обнаружением их во внутримитохондриальном пространстве. В большинстве сократительных кардиомиоцитов наблюдалось уменьшение электронной плотности и частичный лизис миофибрилл, нередко выявлялись ригорные комплексы и отложение ионов Ca^{2+} между филаментами, что также является следствием нарушения проницаемости сарколеммы и морфологическим субстратом развития аритмий (рис. 1, г) [8].

Пролонгированные дистрофические изменения клеток сократительного миокарда характеризовались появлением вакуолей, содержащих детрит и связанных с клеточной мембраной, а также расширением цистерн саркоплазматического ретикулума. Уменьшение содержания гранулярного гликогена в большинстве кардиомиоцитов свидетельствует о его повышенной утилизации и, следовательно, о переключении внутриклеточных метаболических путей на анаэробные механизмы энергоснабжения.

Кроме этого, выраженные ишемические повреждения выявлялись в эндотелиоцитах гемомикроциркуляторного русла миокарда, что проявлялось в виде признаков внутриклеточного отека, лизиса крист митохондрий за счет нарушения проницаемости и тотального разрушения митохондриальных мембран, а также компенсаторного увеличения количества пиноцитозных пузырьков открытого, закрытого и смешанного типа. Базальные мембраны некоторых капилляров были дез-

организованы, что создавало предпосылки для усиленной адгезии форменных элементов крови.

Морфологические изменения, наблюдаемые в сократительных кардиомиоцитах второй опытной группы самок крыс, получавших цитофлавин, в целом отражали тенденцию к минимализации повреждения, проявляющуюся в виде нормализации морфологической структуры клеток и волокон мышечной ткани. Основная масса структурных компонентов мышечной ткани при гистологическом исследовании выглядела достаточно сохранно, что проявлялось снижением выраженности отека: поперечная исчерченность присутствовала практически во всех кардиомиоцитах. Размеры и положение ядер в таких клетках практически не отличались от таковых у животных в контроле. Однако площадь цитоплазмы кардиомиоцитов была уменьшена в сравнении с контролем на 19,49 % ($p < 0,05$). Отмечается также некоторое снижение выраженности гиперемии сосудистого русла и кровоизлияний по сравнению с первой опытной группой, а также экспрессии виментина, который располагался преимущественно периваскулярно (рис. 2, а). По-прежнему встречались очаги лейкоцитарной инфильтрации и диапедезных кровоизлияний, наблюдались изменения в ядрах, вплоть до их отсутствия, а также отек, фрагментация и лизис некоторых кардиомиоцитов. По данным ГОФП-окрашивания фуксинофилия кардиомиоцитов была менее выражена, что свидетельствовало о цитопротекторных и положительных метаболических свойствах препарата (рис. 2, в).

Согласно данным электронной микроскопии, кардиомиоциты и эндотелиоциты самок крыс второй группы имели повреждения преимущественно обратимого характера. Эти изменения заключались в неравномерном распределении нуклеарного хроматина, очаговом лизисе митохондриальных крист, при этом большинство митохондрий сохраняли свою нормальную структуру. Гипертрофированные кардиомиоциты отличались увеличением количества митохондрий, приобретающих различную форму и величину, рибосом, гранул гликогена, более крупными размерами ядра, увеличением количества ядрышек, что является свидетельством компенсаторных процессов в миокарде (рис. 2, г). Проникновение коллоидного лантана внутрь сарколеммы отмечалось лишь в единичных кардиомиоцитах, что демонстрирует мембранопротекторный эффект исследуемого препарата. Количество коллагеновых волокон в интерстиции по сравнению с первой группой было незначительным. Большинство капилляров были полнокровными, что отражает компенсаторные процессы.

Доказано, что воздействие антенатальной (внутриутробной) гипоксии без кардиопротекции приводит к развитию ишемии миокарда, которая в дальнейшем может реализоваться снижением его сократительной способности, а также необратимыми нарушениями

ритма, проводимости и развитием сердечно-сосудистой недостаточности [4, 9].

Морфологические проявления поражения миокарда в группе крысят первой группы без кардиопротекции характеризовались, в первую очередь, неравномерным отёком — от умеренного до выраженного. Так, встречались участки тканей, имеющие морфологические признаки дистрофии и некроза, что проявлялось отсутствием поперечной исчерченности, гомогенизацией цитоплазмы или появлением в ней значительных размеров просветлений, свидетельствующих о выраженном отёке цитоплазмы (рис. 3, а). Следует отметить, что в этих же участках отмечается более выраженная, чем у взрослых самок, фукусинофилия кардиомиоцитов и расслоение их за счет массивного интерстициального отека (рис. 3, б), что говорит об ухудшении функции кардиомиоцитов за счет расстройств кровообращения, проявившихся в виде полнокровия сосудов как капиллярного русла, так и сосудов более крупного калибра, и наличия мелких кровоизлияний. Проявления воспаления у новорожденных крысят в данной группе были незначительны и представлены преимущественно небольшими периваскулярными скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов, и только в зоне тканей с максимальными некротическими изменениями эта инфильтрация распространялась и между кардиомиоцитами.

В целом, морфологические признаки нарушения структуры сосудов гемомикроциркуляторного русла сердца у самок и новорожденных крысят были сходными. В периваскулярном пространстве у крысят определялись утолщенные прослойки белка соединительной ткани мезодермального происхождения виментина, что, вероятно, отражает компенсацию утраченных кардиомиоцитов, но в то же время затрудняет транспорт субстратов и кислорода из кровеносного русла к рабочим клеткам в условиях гипоксии, что усугубляло ишемические и гипоксические изменения кардиомиоцитов в условиях гемической гипоксии (рис. 3, в).

По данным ультрамикроскопического исследования в группе крысят без коррекции гипертрофированные клетки сократительного миокарда окружены многочисленными кардиомиоцитами в состоянии дистрофии. Наряду с признаками дистрофии, в данных сократительных кардиомиоцитах наблюдалось снижение количества гранул гликогена, конденсация рибонуклеопротеидов вблизи кариолеммы и значительное просветление нуклеоплазмы, фрагментация ядер по типу апоптоза, разрушение митохондриальных мембран, очаговый и тотальный лизис митохондриальных крист, появление остроконечных инвагинагов кариолеммы, что является патогномичным признаком развития внутриклеточного отека, вызванного нарушением проницаемости сарколеммы и других метаболических расстройств (рис. 3, г). О контрактурных повреждениях кардиомиоцитов свидетельствует появле-

ние полос пересокращения миофибриллярного аппарата.

Применение цитофлавина позволяет снизить степень повреждения кардиомиоцитов у самок крыс в период гестации и новорожденных животных. Несмотря на то, что кардиомиоциты не имели выраженной поперечной исчерченности, в них также, как и у половозрелых самок, не отмечались признаки глубокой дистрофии и выраженного интерстициального отека. Площадь кардиомиоцитов превышала таковую в первой группе на 18,04 % ($p \leq 0,05$). Изменения со стороны сосудов в таких участках сводились к нерезко выраженному полнокровию и признакам спазма некоторых сосудов. Тонкие и средние по ширине виментиновые волокна экспрессировались в основном периваскулярно, вероятно, отражая компенсаторные процессы неоваскулогенеза (рис. 2, б). Цитоплазма большинства кардиомиоцитов имела желто-зеленое окрашивание с мелкими диффузными фукусинофильными включениями, что также свидетельствовало об уменьшении процессов ишемии (рис. 2, г). Кардиомиоциты крысят второй группы (с применением цитофлавина) на ультраструктурном уровне имели повреждения преимущественно обратимого характера: неравномерное распределение нуклеарного хроматина, очаговый лизис митохондриальных крист, при этом большинство митохондрий сохраняли свою нормальную структуру и не содержали электронноплотных включений, что свидетельствовало о целостности их мембран. Некоторые сократительные кардиомиоциты имели крупные ядра округлой формы с ядрышками, сниженное количество миофибрилл и большое количество близкорасположенных гетерогенных митохондрий с плотноупакованными кристами, что является отражением компенсаторных процессов (рис. 2, д).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о кардиопротекторном действии цитофлавина, что обусловлено, в первую очередь, его мембранопротекторными свойствами, которые подтверждаются наличием малого количества гранул оксида лантана в саркоплазме и, как следствие, большей сохранностью мембран митохондрий и структуры миофибрилл по сравнению с первой опытной группой.

Как известно, янтарная кислота в сочетании с коферментами цикла Кребса не только улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях, но и подавляет перекисное окисление липидов, что также позволяет опосредованно судить о высокой антиоксидантной активности препарата, повышает активность супероксиддисмутазы, улучшая структуру и функцию мембран клеток [5].

Кроме того, компоненты препарата усиливают компенсаторную активацию аэробного гликолиза и активируют энергосинтезирующую функцию митохондрий, эссенциальную для поддержания нормальной работы миокарда, что делает цитофлавин перспективным кардиопротектором.

ВЫВОДЫ

1. Гемическая гипоксия, индуцированная внутрибрюшинным введением водного раствора нитрита натрия (NaNO_2) половозрелым самкам крыс в дозе 5 мг/100 г массы тела на протяжении всей беременности, оказывает выраженное повреждающее действие на сократительные кардиомиоциты и эндотелиоциты самок крыс в период гестации и новорожденных крысят, которое проявляется в виде гипоксических и ишемических структурных изменений, сопровождающихся, в первую очередь, нарушением целостности сарколеммы и митохондриальных мембран, подтвержденных данными электронной микроскопии. У самок крыс без коррекции отмечалось достоверное уменьшение длины и площади кардиомиоцитов соответственно на 16,9 и 36,04 % ($p \leq 0,05$), в то время как у самок, получавших цитофлавин, эти изменения носили менее выраженный характер – на 8,2 и 18,6 %, соответственно ($p \leq 0,05$). Площадь кардиомиоцитов новорожденных крысят при введении цитофлавина превышала таковую в первой группе на 18,04 % ($p \leq 0,05$), что можно отнести к кардиопротекторному эффекту действия препарата.

2. Внутрибрюшинное введение цитофлавина из расчета 0,5 мл/100 г массы тела животного позволяет снизить степень повреждения кардиомиоцитов самок крыс и новорожденных крысят за счет его мембранопротекторных свойств, подтвержденных данными электронной микроскопии, согласно которым проникновение коллоидного лантана внутрь саркоплазмы и митохондрий выявлялось в единичных кардиомиоцитах.

3. Комплексное влияние компонентов препарата цитофлавин способствует минимизации проявлений дистрофии кардиомиоцитов, интерстициального отека, фиброгенеза и нарушений кровообращения, вследствие чего ультраструктура миокарда имеет менее значительные признаки повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Байрамов, Е. В. Жиляков, *Успехи совр. естествознания*, № 5(1), 15 – 19 (2014).
2. Е. В. Жиляков, Н. А. Байрамов, *Тезисы докл. междунар. науч.-практ. конф.*, 26 февр. 2010 г., Казань (2010), сс. 844 – 847.
3. И. В. Заднипрятный, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева, *Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И. П. Павлова*, № 2, 21 – 27 (2015).
4. С. И. Зубенко, Е. Н. Сазонова, *Успехи совр. естествознания*, № 8, 105 – 106 (2011).
5. В. П. Михин, *Архив внутр. медицины*, № 1(15), 44 – 49 (2014).
6. Д. У. Черкесова, С. А. Омаров, *Бюл. “Медицина. Наука и практика”*, № 1, 44 – 46 (1995).
7. П. Д. Шабанов, *Цитофлавин в лечении астенических состояний*, ВМедА, Санкт-Петербург (2012).
8. A. Garson, J. T. Bricker, D. G. McNamara, et al., *Neonatology. The science and practice of pediatric cardiology*, Philadelphia – London (2012).
9. A. J. Patterson, L. Zhang, *Cur. Mol. Med.*, **10**(7), 653 – 666 (2011).
10. I. V. Zadnipyryany, T. P. Sataieva, *В мире научных открытий*, **10** (58), 281 – 290 (2014).
11. I. V. Zarubina, M. V. Lukk, P. D. Shabanov, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **153**(3), 336 – 339 (2012).
12. X. Yang, M. V. Cohen, J. M. Downey, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **24**(3), 225 – 234 (2010).

Поступила 12.05.16

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT MYOCARDIUM EXPOSED TO HEMIC HYPOXIA AND TREATED WITH CYTOFLAVIN

I. V. Zadnipyryanyi, O. S. Tret'yakova, and T. P. Sataeva*

S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, nab. Lenina 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, 295007 Russia;

* e-mail: tanzcool@online.ua

This study was aimed at determining the influence of cytoflavin on the morphological features of contractile cardiomyocytes in female rats after gestation and in newborn rats exposed to hemic hypoxia induced by sodium nitrite (NaNO_2). The experiment was performed on 28 three-month-old female Wistar albino rats and their offspring (24 seven-day-old newborns). Throughout pregnancy and during 7 days of suckling period, all animals divided into two groups were daily injected intraperitoneally with NaNO_2 at a dose of 5 mg/100 g body weight. Animals in the second test group were additionally injected intraperitoneally with cytoflavin at a dose of 0.5 mL/100 g body weight. It was found that hemic hypoxia had a strong pathogenic effect on the contractile cardiomyocytes and hemomicrocirculatory bed vessels, which was manifested by the hypoxic and ischemic damage involving violation of the integrity of cellular and mitochondrial membranes. Histological and morphometric studies in animals of the first group showed a significant decrease in the length and area of contractile cardiomyocytes: up to 16.9 and 36.04%, respectively ($p = 0.05$). In the second group of animals (treated with cytoflavin), these changes were less pronounced: reduction in length and area on the average was 8.2 and 18.6%, respectively ($p = 0.05$). The administration of cytoflavin reduces the degree of cardiomyocyte damage in female rats after gestation and in newborns, presumably due to the antioxidant and membrane-protective properties of this drug.

Keywords: myocardium; hemic hypoxia; mitochondria; cytoflavin; rats; pregnancy; newborns.